



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Methotrexat und Cotrimoxazol bei rheumatologischen Patienten

Toniolo, M ; Jetter, A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-56018>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Toniolo, M; Jetter, A (2011). Methotrexat und Cotrimoxazol bei rheumatologischen Patienten. *Rheuma Schweiz*, 3(5):47-49.

Methotrexat und Cotrimoxazol bei rheumatologischen Patienten



Dr. Martin Toniolo
Rheumaklinik,
UniversitätsSpital Zürich



Dr. Alexander Jetter
Klinik für Klinische Pharma-
kologie und Toxikologie,
UniversitätsSpital Zürich

In den letzten Jahrzehnten hat der Einsatz von Methotrexat (MTX) bei der Behandlung rheumatischer entzündlicher Erkrankungen bekanntermassen zu einer signifikanten Verbesserung sowohl der Krankheitssymptome als auch des Outcomes – insbesondere bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis – geführt. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Anteil an mit MTX behandelten, rheumatologischen Patienten hoch ist.

Meist werden einmal wöchentlich subkutan verabreichte Dosen zwischen 10 und 25 mg eingesetzt. Eine Folatsubstitution zur Verringerung v. a. oraler und gastrointestinaler Nebenwirkungen wird empfohlen¹. Oft leiden diese Patienten unter zusätzlichen Komorbiditäten, weshalb die Gefahr von Interaktionen von Methotrexat mit anderen Medikamenten, die ebenfalls in den Folsäurestoffwechsel eingreifen, besteht. Dabei kann der Effekt von MTX entweder verstärkt oder abgeschwächt werden. Insbesondere, wenn MTX fälschlicherweise täglich statt wöchentlich verabreicht wird, wie es im Rahmen von Notfallhospitalisationen beschrieben wird², sind die unerwünschten Wirkungen deutlich verstärkt und schwere, potentiell letale Pancytopenien können die Folge sein. Methotrexat hemmt die Dihydrofolat-Reduktase³. Daher können besonders Medikamente, welche ebenfalls diese Eigenschaft besitzen, zu einer gefährlichen, additiven Wirkungsverstärkung führen. In diesem Artikel möchten wir in diesem Zusammenhang auf Cotrimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol, z. B. Bactrim®, Cotrim®, Escoprim®, Lagatrim®, Nopil® u. a.) als Me-

dikament mit einer potentiell gefährlichen Wirkungsverstärkung von MTX eingehen.

Dabei möchten wir zwei relativ häufige Situationen im klinischen Alltag eines Rheumatologen mit Patienten unter «Low-dose» MTX Behandlung aufzeigen und versuchen zu klären, ob oder wie eine Komedikation von Methotrexat und Cotrimoxazol möglich und ungefährlich oder riskant ist.

Methotrexat/Cotrimoxazol

Methotrexat wirkt als «Folsäureantagonist» hauptsächlich während der «S-Phase» der Zellteilung als Antimetabolit der Nukleinsäuresynthese durch eine intrazelluläre Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase³. Aktiv proliferierende Gewebe reagieren im Allgemeinen sensibler auf die Wirkung von Methotrexat, was dessen Einsatz hochdosiert in der Onkologie erklärt. Der genaue Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung einer «Low-Dose» MTX-Behandlung wurde bis heute nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden eine Hemmung der Zellproliferation (Mitursache der synovialen Entzündung), eine Synthesehemmung potentiell toxischer Komponenten wie Spermin und Spermidin sowie die Senkung intrazellulärer Glutathionlevels. Ferner wirkt MTX über Adenosin-Rezeptor vermittelte, folatunabhängige Mechanismen¹⁶.

Cotrimoxazol ist eine 1:5 Mischung aus Trimethoprim und dem Sulfonamid-Derivat Sulfamethoxazol. Der «Trimethoprim-Anteil» (TM) hemmt ebenfalls die Dihydrofolat-Reduktase, ähnlich wie Methotrexat. Der «Sulfamethoxazol-Anteil» (SMZ) hemmt in den Bakterien die Folsäure-Synthese. Da beim Menschen Folsäure zugeführt werden muss und nicht synthetisiert wird, hat Sulfamethoxazol wahrscheinlich keinen direkten Einfluss auf den humanen Folsäurestoffwechsel^{4,5}.

Für Cotrimoxazol gibt es zwei hauptsächliche Einsatzmöglichkeiten:

1. in therapeutischer Dosierung zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (meist 2 x 1 Tbl. à 160 mg TM und 800 mg SMZ/Tag).
2. in prophylaktischer Dosierung (jeweils 1 Tbl. à 160 mg TM und 800 mg SMZ an drei Tagen/Wo-

che – meist montags, mittwochs und freitags) als effektive Prophylaxe einer *Pneumocystis jirovecii* (carinii) Pneumonie (PCP-Prophylaxe) bei entsprechender Indikation^{17,18}.

Die Elimination von Methotrexat verläuft dreiphasisch, und die terminale Halbwertszeit beträgt bei niedrigen MTX-Dosen ca. 3–10 Stunden. Die renale Elimination ist der Hauptausscheidungsweg mit aktiver tubulärer Sekretion. Eine enterohepatische Rezirkulation von Methotrexat wird angenommen. Eine Einschränkung der Nierenfunktion oder die gleichzeitige Gabe von anderen Medikamenten, die die tubuläre Sekretion hemmen, kann zu starken Erhöhungen der MTX-Serumspiegel führen^{3,6}.

Auch von Cotrimoxazol werden beide Substanzen und ihre (teilweise aktiven) Metaboliten vorwiegend renal ausgeschieden – sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch tubuläre Sekretion. Bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min wird eine Dosishalbierung empfohlen und bei einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min vom Einsatz abgeraten^{4,6}.

Die Dihydrofolatreduktase wird somit durch beide Substanzen – sowohl MTX als auch Trimethoprim – gehemmt. Entsprechend ist beim simultanen Einsatz der Substanzen Vorsicht geboten. Die Kanadischen Empfehlungen rieten 2010 vom gleichzeitigen Einsatz von Methotrexat und Cotrimoxazol bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ab⁸. Diese Empfehlungen beriefen sich auf zahlreiche Case Reports und retrospektive Fallkontrollstudien, bei welchen unter Methotrexat in Kombination mit Cotrimoxazol schwere, teils lebensbedrohliche Panzytopenien aufgetreten waren. Bei diesen Fällen war allerdings Cotrimoxazol in therapeutischer Dosierung meist zur Behandlung von Harnwegsinfekten eingesetzt worden. Der Einsatz von Cotrimoxazol als PCP-Prophylaxe war nicht berücksichtigt worden. Wahr-

scheinlich ist es aber sinnvoll, zwischen diesen beiden Indikationen wegen der unterschiedlichen Dosierungen zu unterscheiden.

Die *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie ist als schwerwiegende opportunistische Infektion bei immunkompromittierten Patienten bekannt. Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Therapie mit Low-dose MTX und höheren Steroiddosen oder unter Kombinationstherapie von MTX und TNF-Inhibitoren haben ein erhöhtes Risiko für eine *P. jirovecii*-Pneumonie⁹. Eine japanische Arbeitsgruppe berichtete über die Charakteristika von Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Behandlung mit Infliximab und MTX, bei welchen eine *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie auftrat: Alter ≥ 65 Jahre, Tagesdosis von mindestens 6 mg Prednisolon und begleitende Lungenerkrankungen. Da die Inzidenz der *Pneumocystis* Pneumonie in Japan im Vgl. zu westlichen Ländern 10–20fach erhöht ist, wird in Japan die PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol für Patientin mit MTX und Infliximabtherapie und oben genannter Risikofaktoren empfohlen^{10,11}.

Es konnte bei TM (und SMX) gezeigt werden, dass die Hämatopoese in vitro dosisabhängig gehemmt wurde und diese Hemmung mittels Folat antagonisierbar war⁷. Diese Daten lassen vermuten, dass höhere Dosierungen von Cotrimoxazol in Kombination mit MTX zu einer stärkeren Hemmung des Folatstoffwechsels führen und somit die Hämatopoese inhibieren. Die Dosierungen von Cotrimoxazol als PCP-Chemoprophylaxe sind allerdings bei der Verabreichung von insgesamt 3 Tabletten à 160 mg TM und 800 mg SMZ/Woche viel tiefer als bei der Behandlung von bakteriellen Infekten. In einem japanischen Register, in welchem die Sicherheit von Biologika bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis untersucht wird, erhielten 46 von 1298 Patienten eine PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol in Kombination mit Low-dose MTX. Die meisten Patienten erhielten zusätzlich 5 mg Folat/Woche. Keiner dieser Patienten entwickelte eine MTX-Cotrimoxazol-assoziierte Hämatopoesestörung (und keiner der Patienten eine PCP)¹³. Patienten mit Granulomatose und Polyangiitis (M. Wegener) und mikroskopischer Polyangiitis erhielten ebenfalls unter MTX eine PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol, ohne signifikant vermehrt eine Myelosuppression zu entwickeln^{14,15}. Bei Patienten mit Morbus Wegener unter Therapie mit Methotrexat und hohen Steroiddosen wird sogar eine PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol dreimal wöchentlich empfohlen (Evidenz Level 2b, Grad B Empfehlung)¹⁴. Auch eine Medline-Suche mit den

MTX + PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol	MTX + Cotrimoxazol therapeutisch dosiert
Normale Nierenfunktion	Panzytopenie möglich
Folatsubstitution	
Kontrollen: Labor, Klinik	
Keine zusätzlichen Folatantagonisten	

Tabelle: Kombination Methotrexat und Cotrimoxazol: Möglich, wenn alle Bedingungen erfüllt sind (grün), wegen schwerer Toxizitäten nicht empfohlen (rot).

Suchbegriffen «cotrimoxazole prophylaxis AND methotrexate» lieferte keinen Fallbericht über eine Toxizität nach kombinierter, niedrig dosierter Gabe.

Zusammengefasst sollten therapeutische Dosierungen von Cotrimoxazol zur Behandlung bakterieller Infektionen in Kombination mit Low-dose MTX aufgrund der Gefahr einer schwerwiegenden Störung des Folatstoffwechsel und somit möglicher gefährlicher Panzytopenien nicht verabreicht werden. Gerade bei der Behandlung „einfacher“ Infekte, wie z. B. einer bakteriellen Harnwegsinfektion, sollte man vor der Rezeptierung von Cotrimoxazol prüfen, ob die Patienten unter einer MTX-Behandlung stehen und dann auf die Behandlung mit Cotrimoxazol verzichten. Bei Patienten unter Low-dose MTX, welche für eine PCP-Prophylaxe qualifizieren, kann gemäss aktueller Datenlage eine effiziente PCP-Prophylaxe mit niedrig dosiertem Cotrimoxazol (160/800 mg dreimal wöchentlich) durchgeführt werden. In diesen Fällen ist allerdings darauf zu achten, dass die Patienten eine normale und stabile Nierenfunktion aufweisen, möglichst eine Folatsubstitution erhalten und nicht zusätzlich mit anderen Folsäureantagonisten (z. B. Lamotrigin oder Triamteren, auf entsprechende Fachliteratur wird verwiesen) behandelt werden. Regelmässige klinische und laboranalytische Kontrollen werden angeraten, u. a. auch aufgrund des seltenen Auftretens einer rein durch Cotrimoxazol ausgelösten Hyperkaliämie, immunhämolytischen Anämie oder Agranulozytose⁶.

rh



Die Literaturhinweise aller Artikel finden

Sie unter:

www.rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift/lit11